

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representation of  
The original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORLED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:

Ikemoto et al.

Art Unit: Unassigned

Application No. Unassigned

Examiner: Unassigned

Filed: April 2, 2001

For: CITALOPRAM HYDROBROMIDE CRYSTAL AND METHOD  
FOR CRYSTALLIZATION THEREOF

#2

CLAIM OF PRIORITY

Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

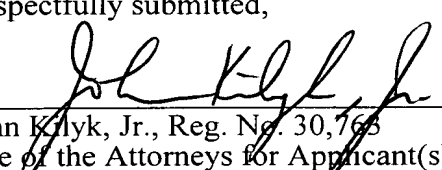
Dear Sir:

Applicant(s) in the above-identified application, through the undersigned attorney, hereby request(s) that the above-identified application be treated as entitled to the right accorded by Title 35, U.S. Code, Section 119, having regard to the application or the applications (if more than one application is set out below), which particulars are set out below:

In Japan, Application No. 133995/2000, filed May 2, 2000.

Certified copy of the above-listed priority document is enclosed.

Respectfully submitted,

  
\_\_\_\_\_  
John Knyk, Jr., Reg. No. 30,765  
One of the Attorneys for Applicant(s)  
LEYDIG, VOIT & MAYER, LTD.  
Two Prudential Plaza, Suite 4900  
180 North Stetson  
Chicago, Illinois 60601-6780  
(312) 616-5600

Date: April 2, 2001

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

2000年 5月 2日

出願番号  
Application Number:

特願2000-133995

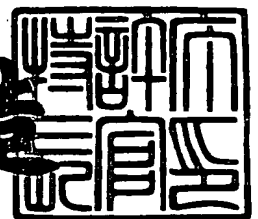
出願人  
Applicant(s):

住化ファインケム株式会社

2001年 3月16日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3018810

日 本 国 特 許 庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2000年 5月 2日

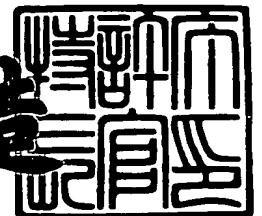
出 願 番 号  
Application Number: 特願2000-133995

出 願 人  
Applicant(s): 住化ファインケム株式会社

2001年 3月16日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3018810

【書類名】 特許願

【整理番号】 A4267

【提出日】 平成12年 5月 2日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C30B 28/04

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ  
                        ム株式会社 総合研究所内

    【氏名】 池本 哲哉

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ  
                        ム株式会社 総合研究所内

    【氏名】 荒井 信宏

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ  
                        ム株式会社 総合研究所内

    【氏名】 伊木 正己

【特許出願人】

    【識別番号】 592120519

    【氏名又は名称】 住化ファインケム株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100080791

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 高島 一

    【電話番号】 06-6227-1156

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 006965

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9908856

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 シタロプラム臭化水素酸塩の結晶およびその結晶化方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 結晶粒子径が  $5\ \mu\text{m}$  未満である結晶の含有量が多くとも 35 %であることを特徴とする、シタロプラム臭化水素酸塩の結晶。

【請求項 2】 結晶粒子径が  $20\ \mu\text{m}$  以上である結晶の含有量が 10 %以上であることを特徴とする、請求項 1 記載のシタロプラム臭化水素酸塩の結晶。

【請求項 3】 平均アスペクト比が 4.5～6.0 であることを特徴とする、請求項 1 記載のシタロプラム臭化水素酸塩の結晶。

【請求項 4】 平均アスペクト比が 4.5～6.0 であることを特徴とする、シタロプラム臭化水素酸塩の結晶。

【請求項 5】 ①シタロプラム臭化水素酸塩を、炭素数 1～3 のアルコール、水およびアセトンからなる群より選ばれる少なくとも 1 つを含む溶媒に加熱溶解させる工程、および

②これを冷却速度を調整しながら冷却して結晶化に行う工程を含むこと特徴とする、シタロプラム臭化水素酸塩の結晶化方法。

【請求項 6】  $0\sim 80^{\circ}\text{C}$  の温度範囲内における冷却速度を調整することを特徴とする、請求項 5 記載の結晶化方法。

【請求項 7】  $20\sim 40^{\circ}\text{C}$  の温度範囲内における平均冷却速度を  $30^{\circ}\text{C}/\text{時}$  以上  $60^{\circ}\text{C}/\text{時}$  以下に調整することを特徴とする、請求項 5 記載の結晶化方法。

【請求項 8】  $20\sim 40^{\circ}\text{C}$  の温度範囲内における平均冷却速度を  $0.5^{\circ}\text{C}/\text{時}$  以上  $30^{\circ}\text{C}/\text{時}$  未満に調整することを特徴とする、請求項 5 記載の結晶化方法。

【請求項 9】  $30^{\circ}\text{C}$  以上  $48^{\circ}\text{C}$  未満の温度範囲内まで冷却した後、シタロプラム臭化水素酸塩の種結晶を添加して結晶化を行うことを特徴とする、請求項 5 記載の結晶化方法。

【請求項 10】 ①シタロプラム臭化水素酸塩を、炭素数 1～3 のアルコール、水およびアセトンからなる群より選ばれる少なくとも 1 つを含む溶媒に加熱

溶解させる工程、

②得られた溶液を冷却して結晶化を行う工程、

③得られた結晶の一部を再び加熱溶解させる工程、および

④冷却速度を調整しながら再結晶化を行う工程

を含むことを特徴とする、シタロプラム臭化水素酸塩の結晶化方法。

【請求項 1 1】 ②の工程において、30℃以上48℃未満の温度範囲内まで冷却することを特徴とする、請求項 1 0 記載の結晶化方法。

【請求項 1 2】 ②の工程において、30℃以上48℃未満の温度範囲内まで冷却した後、シタロプラム臭化水素酸塩の種結晶を添加して結晶化を行うことを特徴とする、請求項 1 0 記載の結晶化方法。

【請求項 1 3】 ③の工程において、48℃以上60℃以下の温度範囲内まで加熱して結晶の一部を溶解させることを特徴とする、請求項 1 0 記載の結晶化方法。

【請求項 1 4】 ④の工程において、（③の工程における加熱温度）～（当該加熱温度－30℃）の温度範囲内における平均冷却速度を30℃／時以上90℃／時以下に調整することを特徴とする、請求項 1 0 記載の結晶化方法。

【請求項 1 5】 ④の工程において、（③の工程における加熱温度）～（当該加熱温度－30℃）の温度範囲内における平均冷却速度を1℃／時以上30℃／時未満に調整することを特徴とする、請求項 1 0 記載の結晶化方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗うつ剤として有用なシタロプラム臭化水素酸塩の結晶化方法、および特定の結晶特性を有するシタロプラム臭化水素酸塩に関する。

【0002】

【従来の技術】

シタロプラム臭化水素酸塩は抗うつ剤として有用な化合物であり、医薬原体としてシタロプラム臭化水素酸塩を用いて製剤化を行う際、結晶の粒度、その分布やアスペクト比などが重要な結晶特性となってくる。しかしながら、シタロプラ



ム臭化水素酸塩がどのような結晶特性を有していれば、医薬原体としての有利であるかは、これまで記載はなく、また有利な結晶特性を得るための方法などについても知られていなかった。

## 【 0 0 0 3 】

シタロプラム臭化水素酸塩の結晶化方法として、例えば特公平 6 - 2 5 0 9 9 号公報に、アセトン単独溶媒での結晶化、水単独溶媒での 1 回目の再結晶化、メタノールおよびイソプロピルアルコールからなる混合溶媒での 2 回目の再結晶化、さらにメタノール、アセトンおよびヘキサンからなる混合溶媒での 3 回目の再結晶化を順次行う方法が挙げられている。この方法ではシタロプラムの結晶を精製しているのみであり、結晶の粒度、その分布やアスペクト比を調整することは意図しておらず、もちろんこれらの調整方法も示唆されていない。

## 【 0 0 0 4 】

また、当該公報に記載の方法により、シタロプラム臭化水素酸塩の結晶化を行った場合、粒子径が  $5 \mu\text{m}$  未満の細かい結晶が多く生成する（全体の 4 1 . 9 %）。細かい結晶の含有量が多い場合は、医薬品製造時の晶析後の濾過性を悪くするのみならず、製剤化の際に、微粒子の飛散やそれによる作業者の被爆などの問題を生じるため、医薬原体として好ましくない。

## 【 0 0 0 5 】

さらに、当該公報に記載の方法により、シタロプラム臭化水素酸塩の結晶化を行った場合、平均アスペクト比が 0 . 5 ~ 2 といった小さい値の結晶が生成し、このような結晶は、医薬品製造時の晶析後の濾過性や結晶を取りだす際の流動性の不良といった問題を生じ、医薬原体として好ましくない。

## 【 0 0 0 6 】

## 【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の目的は、1) 結晶の粒度、その分布やアスペクト比などの結晶特性を簡便に調整することができる、シタロプラム臭化水素酸塩の工業的な結晶化方法を提供すること、および 2) 医薬原体として有利な結晶特性を有するシタロプラム臭化水素酸塩の結晶を提供することである。

## 【 0 0 0 7 】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意研究を行い、特定の溶媒に溶解したシタロプラム臭化水素酸塩を、冷却速度を調整しながら結晶化または再結晶化を行うことにより、シタロプラム臭化水素酸塩の結晶の粒度、その分布やアスペクト比を調整することができることを見出し、本発明を完成するに至った。さらに、本発明者等は、当該方法により得られる、 $5\mu\text{m}$ 未満である結晶の含有量が多くとも35%であるシタロプラム臭化水素酸塩の結晶や、平均アスペクト比が4.5～6.0であるシタロプラム臭化水素酸塩の結晶は、医薬原体として有利であることを見出した。

【0008】

即ち、本発明とは、

(1) 結晶粒子径が $5\mu\text{m}$ 未満である結晶の含有量が多くとも35%であることを特徴とする、シタロプラム臭化水素酸塩の結晶、

(2) 結晶粒子径が $20\mu\text{m}$ 以上である結晶の含有量が10%以上であることを特徴とする、上記(1)のシタロプラム臭化水素酸塩の結晶、

(3) 平均アスペクト比が4.5～6.0であることを特徴とする、上記(1)のシタロプラム臭化水素酸塩の結晶、

(4) 平均アスペクト比が4.5～6.0であることを特徴とする、シタロプラム臭化水素酸塩の結晶、

(5) ①シタロプラム臭化水素酸塩を、炭素数1～3のアルコール、水およびアセトンからなる群より選ばれる少なくとも1つを含む溶媒に加熱溶解させる工程、および

②これを冷却速度を調整しながら冷却して結晶化に行う工程

を含むこと特徴とする、シタロプラム臭化水素酸塩の結晶化方法、

(6)  $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ の温度範囲内における冷却速度を調整することを特徴とする、上記(5)の結晶化方法、

(7)  $20\sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度範囲内における平均冷却速度を $30^{\circ}\text{C}/\text{時}$ 以上 $60^{\circ}\text{C}/\text{時}$ 以下に調整することを特徴とする、上記(5)の結晶化方法、

(8)  $20\sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度範囲内における平均冷却速度を $0.5^{\circ}\text{C}/\text{時}$ 以上 $30$

℃／時未満に調整することを特徴とする、上記（５）の結晶化方法、

（９）３０℃以上４８℃未満の温度範囲内まで冷却した後、シタロプラム臭化水素酸塩の種結晶を添加して結晶化を行うことを特徴とする、上記（５）の結晶化方法、

（１０）①シタロプラム臭化水素酸塩を、炭素数１～３のアルコール、水およびアセトンからなる群より選ばれる少なくとも１つを含む溶媒に加熱溶解させる工程、

②得られた溶液を冷却して結晶化を行う工程、

③得られた結晶の一部を再び加熱溶解させる工程、および

④冷却速度を調整しながら再結晶化を行う工程

を含むことを特徴とする、シタロプラム臭化水素酸塩の結晶化方法、

（１１）②の工程において、３０℃以上４８℃未満の温度範囲内まで冷却することを特徴とする、上記（１０）の結晶化方法、

（１２）②の工程において、３０℃以上４８℃未満の温度範囲内まで冷却した後、シタロプラム臭化水素酸塩の種結晶を添加して結晶化を行うことを特徴とする、上記（１０）の結晶化方法、

（１３）③の工程において、４８℃以上６０℃以下の温度範囲内まで加熱して結晶の一部を溶解させることを特徴とする、上記（１０）の結晶化方法、

（１４）④の工程において、（③の工程における加熱温度）～（当該加熱温度－３０℃）の温度範囲内における平均冷却速度を３０℃／時以上９０℃／時以下に調整することを特徴とする、上記（１０）の結晶化方法、および

（１５）④の工程において、（③の工程における加熱温度）～（当該加熱温度－３０℃）の温度範囲内における平均冷却速度を１℃／時以上３０℃／時未満に調整することを特徴とする、上記（１０）の結晶化方法に関する。

【０００９】

【発明の実施の形態】

以下、本発明についてその詳細を説明する。

本発明における平均粒子径とは、結晶粒子の体積を球に換算した時の直径の平均値のことである。

本発明における平均アスペクト比とは、結晶粒子の長径／短径の値を平均した値のことである。

#### 【0010】

本発明における、結晶の粒度、その分布やアスペクト比などの結晶特性を簡便に調整することができる、シタロプラム臭化水素酸塩の工業的な結晶化方法として、以下の2通りの方法が挙げられる。

#### 【0011】

##### 方法1

本発明の第1のシタロプラム臭化水素酸塩の結晶化方法とは、

①シタロプラム臭化水素酸塩を特定の溶媒に溶解させる工程、および

②これを冷却速度を調整しながら結晶化を行う工程

を含むこと特徴とする方法（以下、方法1という）である。一般に、方法1で得られる結晶の粒度分布は、なだらかな山型を示す。

以下、①および②の工程について説明する。尚、各工程においては、系全体の温度が均一になるように、しかも生成した結晶のアスペクト比が破壊により小さくならないように攪拌することができるように、10～250rpm、特に50～220rpmで攪拌することが好ましい。

#### 【0012】

方法1においては、結晶特性を調整する上で、特定の温度範囲内における冷却速度の調整が特に重要である。つまり、本発明者らは、②の工程において、好ましくは0～80℃、特に20～40℃の温度範囲内における冷却速度がシタロプラム臭化水素酸塩の結晶粒度を左右することを見出した。例えば、20～40℃の温度範囲内における平均冷却速度を0.5℃／時以上30℃／時未満に調整した場合に得られる結晶は、5μm未満である結晶の含有量が多くとも35%であり、その平均粒子径は10～20μm程度であり、また30℃／時以上60℃／時以下に調整した場合に得られる結晶は、5μm未満である結晶の含有量が多くとも35%であり、平均粒子径は7～15μm程度である。上記温度範囲内での冷却は、冷却速度がほぼ均等になるように行うのが好ましい。

#### 【0013】

結晶特性を調整する上で次に重要な操作としては、②の工程における特定の温度範囲内での種結晶の添加が挙げられる。ある化合物の結晶化を行う際に種結晶を添加することは、結晶を成長させる好ましい方法として公知であり、シタロプラム臭化水素酸塩の場合においても、特公平6-25099号公報で行われている。当該公報においては、種結晶の添加を冷却温度が20℃の時に行っており、当該方法について本発明者らが追試を行った結果、析出した結晶は適性な成長を伴っておらず、5  $\mu$ m未満の細かい結晶がかなり多かった。細かい結晶の含有量が多い場合、医薬品製造時の晶析後の濾過性を悪くするのみならず、製剤化の際に、微粒子の飛散やそれによる作業者の被爆などの問題を生じる。

## 【0014】

本発明者らは、②の工程において、好ましくは30℃以上48℃未満、より好ましくは40℃以上48℃未満の温度範囲内まで冷却した後、種結晶を添加して結晶化を行うことにより、結晶が適正な成長を伴って析出するため、結晶の粒度をより良好に調整でき、5  $\mu$ m未満の細かい結晶の生成をさらに抑制することができるを見出した。

## 【0015】

種結晶を添加する温度が30℃未満である場合には、結晶化が一気に起こって細かい結晶が増える傾向にあり、48℃以上である場合には、種結晶が溶解しやすくなるため、種結晶を添加する効果が少ない。また、種結晶の添加量は、特に限定はなく、結晶化に使用するシタロプラム臭化水素酸塩に対して、好ましくは0.0001～1重量%、より好ましくは0.001～0.01重量%である。

## 【0016】

方法1における①の工程においては、シタロプラム臭化水素酸塩の特定の溶媒への加熱溶解は、好ましくは50～80℃、より好ましくは55～75℃で行う。

## 【0017】

方法1で使用する特定の溶媒とは、炭素数1～3のアルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、1-プロパノール）、水およびアセトンからなる群より選ばれる少なくとも1つを、好ましくは70重量%以上

、より好ましくは80重量%以上含む溶媒である。炭素数1～3のアルコール、水およびアセトン以外に含まれていてもよい溶媒としては、これらの溶媒と混和することができ、シタロプラム臭化水素酸塩と反応しない溶媒であれば特に限定はなく、例えばトルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどが挙げられる。これらは、単独で使用しても、2種以上を混合して用いてもよいが、その沸点が上記加熱温度より高くなるように選択されることが好ましい。上記特定の溶媒として、より好ましくはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールおよび1-プロパノールからなる群より選ばれる少なくとも1つを80重量%以上含む溶媒であり、特に好ましくは、メタノールおよびイソプロピルアルコールを90重量%以上含む溶媒である。

## 【0018】

上記特定の溶媒の使用量は、単独でまたは混合される各溶媒の種類や、シタロプラム臭化水素酸塩の加熱溶解温度などにより異なるが、通常、シタロプラム臭化水素酸塩1kgに対して、好ましくは2～30L、より好ましくは4～16Lである。また、メタノールおよびイソプロピルアルコールからなる混合溶媒を用いる場合、その配合量が、シタロプラム臭化水素酸塩1kgに対するメタノールの量が2～5L、イソプロピルアルコールの量が4～8Lであることが特に好ましい。

## 【0019】

方法1においては、工程2の終了後、さらにシタロプラム臭化水素酸塩の結晶化を、最終冷却温度以下の温度（好ましくは-10～30℃、より好ましくは0～20℃）で、好ましくは30分～48時間、より好ましくは2～24時間熟成後に終えるのが、収率を向上させる観点から好ましい。

## 【0020】

以上の操作を行うことにより、シタロプラム臭化水素酸塩の結晶の特性を調整することができる。例えば、結晶の粒度分布を粒度の大きい方にシフトさせるためには、②の工程において冷却速度を遅くしたり、種結晶を添加すればよい。また、アスペクト比を大きくするためには、②の工程における冷却速度を遅くした

り、②の工程における攪拌速度を遅くすればよい。

【 0 0 2 1 】

## 方法 2

本発明の第 2 のシタロプラム臭化水素酸塩の結晶化方法とは、

①シタロプラム臭化水素酸塩を特定の溶媒に加熱溶解させる工程、

②得られた溶液を冷却して結晶化を行う工程、

③得られた結晶の一部を再び加熱溶解させる工程、および

④冷却速度を調整しながら再結晶化を行う工程

を含むことを特徴とする方法（以下、方法 2 という）である。方法 2 で得られる結晶は、一般に、細かい結晶の存在比が、方法 1 で得られた結晶よりも小さい。

方法 2 は、当該①～④の工程はワンポットで行うことができる。尚、各工程においては、系全体の温度が均一になるように、しかも生成した結晶のアスペクト比が破壊により小さくならないように攪拌することができるように、10～250 rpm、特に 50～220 rpm で攪拌することが好ましい。

【 0 0 2 2 】

方法 2 においては、結晶特性を調整する上で、工程④における特定の温度範囲内での冷却速度の調整が特に重要である。つまり、本発明者らは、方法 2 における④の工程において、特に（③の工程における加熱温度）～（当該加熱温度－30℃）の温度範囲内における冷却速度が、最終的に得られる結晶の粒度を左右することを見出した。例えば、当該温度範囲内における平均冷却速度を 30℃/時以上 90℃/時以下に調整した場合に得られる結晶は、5 μm 未満である結晶の含有量が多くとも 35%、特に 25% 以下であり、その平均粒子径は 10～25 μm 程度であり、また 1℃/時以上 30℃/時未満に調整した場合に得られる結晶は、5 μm 未満である結晶の含有量が多くとも 35%、特に 15% 以下であり、その平均粒子径は 15～30 μm 程度である。上記温度範囲内での冷却は、冷却速度がほぼ均等になるように行うのが好ましい。

【 0 0 2 3 】

結晶特性を調整する上で次に重要な操作としては、②の工程における特定の温度範囲内での種結晶の添加、および③の工程における加熱溶解が挙げられる。

## 【 0 0 2 4 】

②の工程では、①で得られた溶液を、好ましくは30℃以上48℃未満、特に好ましくは40℃以上48℃未満の温度範囲内まで冷却する。本発明者らは、当該②の工程において、30℃以上48℃未満、好ましくは40℃以上48℃未満の温度範囲内に冷却した後、種結晶を添加して結晶化を行うことにより、結晶が適正な成長を伴って析出するため、結晶の粒度をより良好に調整でき、5  $\mu$ m未満の細かい結晶の生成をさらに抑制することができることを見出した。

## 【 0 0 2 5 】

種結晶を添加する温度が30℃未満である場合には、結晶化が一気に起こって細かい結晶が増える傾向にあり、48℃以上である場合には、種結晶が溶解しやすくなるため、種結晶を添加する効果が少ない。また、種結晶の添加量は、特に限定はなく、結晶化に使用するシタロプムラ臭化水素酸塩に対して、好ましくは0.0001～1重量%、より好ましくは0.001～0.01重量%である。

## 【 0 0 2 6 】

③の工程においては、②の工程で得られた結晶の一部を再び加熱溶解させる、つまり、得られた結晶が完全溶解しないようにすることが必要であり、これにより最終的に得られる結晶の平均粒度を大きくすることができる。これは、②の工程で得られた結晶の一部を再び加熱溶解させた後に残った結晶が、④の工程において種結晶となるためと考えられる。このため、②の工程における種結晶の添加を併用すれば、併用しない場合と比べて、より大きな平均粒度を有する結晶を最終的に得ることができる。ここでいう「②の工程で得られた結晶の一部」とは、特に限定はなく、好ましくは②の工程で得られた結晶の10～90重量%、より好ましくは20～80重量%のことである。

## 【 0 0 2 7 】

③の工程における温度としては、②の工程で得られた結晶の一部を再び加熱溶解させる、つまり得られた結晶が完全溶解しないようにする温度であれば特に限定はなく、48℃以上60℃以下、特に48℃以上55℃以下の温度範囲内まで加熱して結晶の一部を溶解させることが好ましい。当該温度が48℃未満である場合、結晶を本工程で意図している程度まで溶解させることができず、60℃を



超える場合、結晶を本工程で意図している程度以上に溶解させることになり、共に③の工程を上記温度範囲内で行った場合に比べ、結晶粒子径が $5\mu\text{m}$ 未満である結晶の含有量が増加することになる。

## 【 0 0 2 8 】

方法2において、②の工程における冷却速度の調整も、前述した④の工程における冷却速度の調整と同様に、最終的に得られる結晶の粒度に関与するが、その影響力は④の工程におけるそれに比べて小さい。しかし、②の工程においては、 $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、特に $20\sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度範囲内における冷却速度が結晶粒度を左右することを本発明者らは見出した。上記温度範囲内での冷却は、冷却速度がほぼ均等になるように行うのが好ましい。

## 【 0 0 2 9 】

方法2における①の工程において、シタロプラム臭化水素酸塩の特定の溶媒への加熱溶解は、好ましくは $50\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $55\sim 75^{\circ}\text{C}$ で加熱しながら行う。

## 【 0 0 3 0 】

方法2で使用する特定の溶媒とは、炭素数1～3のアルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、1-プロパノール）、水およびアセトンからなる群より選ばれる少なくとも1つを、好ましくは70重量%以上、より好ましくは80重量%以上含む溶媒である。炭素数1～3のアルコール、水およびアセトン以外に含まれていてもよい溶媒としては、これらの溶媒と混和することができ、シタロプラム臭化水素酸塩と反応することがない溶媒であれば特に限定はなく、例えばトルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどが挙げられる。これらは、単独で使用しても、2種以上を混合して用いてもよいが、その沸点が上記加熱温度よりも高くなるように選択されることが好ましい。上記特定の溶媒として、より好ましくはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールおよび1-プロパノールからなる群より選ばれる少なくとも1つを80重量%以上含む溶媒であり、特に好ましくは、メタノールおよびイソプロピルアルコールを90重量%以上含む溶媒である。

## 【 0 0 3 1 】

上記特定の溶媒の使用量は、単独でまたは混合される各溶媒の種類や、シタロプラム臭化水素酸塩の加熱溶解温度などにより異なり、通常、シタロプラム臭化水素酸塩 1 k g に対して、好ましくは 2 ～ 3 0 L、より好ましくは 4 ～ 1 6 L である。また、メタノールおよびイソプロピルアルコールからなる混合溶媒を用いる場合、その配合が、シタロプラム臭化水素酸塩 1 k g に対するメタノールの量が 2 ～ 5 L、イソプロピルアルコールの量が 4 ～ 8 L であることが特に好ましい。

## 【 0 0 3 2 】

方法 2 においては、④の工程の後に、再度③および④の工程を順次繰り返して行ってもよい。また、シタロプラム臭化水素酸塩の結晶化を、最終冷却温度以下の温度（好ましくは  $-10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは  $0 \sim 25^{\circ}\text{C}$ ）で、好ましくは 3 0 分 ～ 4 8 時間、より好ましくは 2 ～ 2 4 時間熟成後に終えるのが、収率を向上させる観点から好ましい。

## 【 0 0 3 3 】

以上の操作を行うことにより、シタロプラム臭化水素酸塩の結晶の特性を調整することができ、例えば、結晶の粒度分布を粒度の大きい方にシフトさせるためには、②の工程や④の工程において冷却速度を遅くしたり、②の工程において種結晶を添加したり、③の工程において特定の温度で加熱溶解すればよい。また、アスペクト比を大きくするためには、②の工程や④の工程において、冷却速度を遅くしたり、攪拌速度を遅くすればよい。

## 【 0 0 3 4 】

方法 1 および方法 2 において得られた結晶の単離および精製は、常法で行うことができ、例えば濾過後、適当な溶媒で洗浄することにより行うことができる。

## 【 0 0 3 5 】

結晶粒子径が  $5 \mu\text{m}$  未満である結晶の含有量が多くとも 3 5 %、好ましくは 3 0 % 以下、より好ましくは 2 0 % 以下であるシタロプラム臭化水素酸塩の結晶、さらには、好ましくは結晶粒子径が  $20 \mu\text{m}$  以上である結晶の含有量が 1 0 % 以上、より好ましくは 2 0 % 以上であるシタロプラム臭化水素酸塩の結晶は、医薬

品製造時の晶析後の濾過性を改善することができ、さらに、製剤化の際に生じる、微粒子の飛散やそれによる作業者の被爆などの問題を改善することができる。これらの結晶は、各方法を以下のように行うことによって得ることができる。

## 【 0 0 3 6 】

方法 1 では、②の工程において 2 0 ～ 4 0 ℃ の温度範囲内における平均冷却速度を 0 . 5 ℃ / 時以上 6 0 ℃ / 時以下に調整することにより、好ましくは②の工程において 3 0 ℃ 以上 4 8 ℃ 未満の温度範囲での種結晶の添加をさらに行うことにより得ることができる。

方法 2 では、④の工程において（③の工程における加熱温度）～（当該加熱温度－ 3 0 ℃）の温度範囲内における冷却速度を 1 ℃ / 時以上 9 0 ℃ / 時以下に調整することによって、好ましくは②の工程における 3 0 ℃ 以上 4 8 ℃ 未満の温度範囲内で種結晶を添加したり、③の工程において②の工程で得られた結晶の一部を加熱溶解させることにより得ることができる。

## 【 0 0 3 7 】

また、平均アスペクト比が 3 ～ 7、好ましくは 4 . 5 ～ 6 . 0 であるシタロプラム臭化水素酸塩の結晶は、医薬品製造時の晶析後の濾過性や結晶を取り出す際の流動性の不良といった問題を改善することができ、シタロプラム臭化水素酸塩の製造やその製剤化の際に有利に使用することができる。これらの結晶は、各方法を以下のように行うことによって得ることができる。

## 【 0 0 3 8 】

方法 1 では、②の工程において 2 0 ～ 4 0 ℃ の温度範囲内における平均冷却速度を 0 . 5 ℃ / 時以上 6 0 ℃ / 時以下に調整することにより、好ましくは②の工程における攪拌速度を 1 0 ～ 2 5 0 r p m とすることにより得ることができる。

方法 2 では、④の工程において（③の工程における加熱温度）～（当該加熱温度－ 3 0 ℃）の温度範囲内における冷却速度を 1 ℃ / 時以上 9 0 ℃ / 時以下に調整することによって、好ましくは②や④の工程における攪拌速度を 1 0 ～ 2 5 0 r p m とすることによって得ることができる。

## 【 0 0 3 9 】

使用するシタロプラム臭化水素酸塩としては、どのような方法によって得られたものであってもよく、本発明の結晶化に付す前に活性炭などで精製しておくことが好ましい。シタロプラム臭化水素酸塩は、例えば特公平 6 - 2 5 0 9 9 号公報に記載の方法に従って合成することができる。

【 0 0 4 0 】

【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

以下の参考例、実施例および比較例における粉末 X 線結晶回折および平均粒子径の測定は、以下の条件によりそれぞれ行った。

粉末 X 線結晶回折：理学電機（株） ミニフレックス

照射 X 線 C u K  $\alpha$

平均粒子径：島津製作所製 S A L D 1 1 0 0（媒体：イソプロピルエーテル）

【 0 0 4 1 】

参考例 1

本発明者らが先に出願した特願 2 0 0 0 - 0 6 5 5 2 7 号に記載の方法に従って合成したシタロプラムベース 1 6 7 g をアセトン 8 3 7 m l に溶解させた溶液に、1 5 ~ 4 0 ° C で臭化水素ガスを液の p H が 3 になるまで吹き込んだ。臭化水素ガスの約 2 分の 1 を吹き込んだ辺りで、結晶が析出し始めた。反応液を 2 5 ~ 3 5 ° C で 1 時間攪拌した後、さらに 0 ~ 5 ° C で 1 時間攪拌した。生成した結晶を濾別し、冷アセトン 1 6 7 m l で洗浄し、5 0 ~ 7 0 ° C（5 ~ 3 0 T o r r）で 3 時間真空乾燥することにより、シタロプラム臭化水素酸塩の結晶を 1 6 2 g 得た。なお、この結晶の H P L C 純度は 9 7 . 3 %（2 5 4 n m）であった。

融点 1 8 0 . 3 ° C

$^1\text{H}$ -NMR（DMSO- $d_6$ , 4 0 0 M H z） 図 1 に示す。

粉末 X 線結晶回折パターン 図 2 に示す。

【 0 0 4 2 】

実施例 1

参考例 1 に従って合成したシタロプラム臭化水素酸塩 5.0 g をメタノール 15 ml に 60℃ で溶解させ、この溶液に活性炭 0.5 g を加え、15 分間攪拌した。活性炭を濾去後、イソプロピルアルコール 25 ml を加え、58℃ まで加熱して結晶を溶解させた。200 r p m で攪拌しながら 43℃ まで冷却した時点で、シタロプラム臭化水素酸塩の種結晶約 0.1 mg を加えた。40℃ まで 15 分かけて冷却した後、200 r p m で攪拌しながら冷却速度がほぼ均等になるように 40℃ から 20℃ まで 5 時間かけて冷却した（平均冷却速度：4℃/時）。冷却した懸濁液を 20℃ で 18 時間（20℃ での保持時間）、200 r p m で攪拌後、結晶を濾別した。結晶を 30 r p m で回転させながら、50℃（0.67～1.33 k P a）で 3 時間真空乾燥させた後、70℃（0.4～0.8 k P a）で 15 時間静置乾燥させた。

得られたシタロプラム臭化水素酸塩の結晶は 4.2 g で、この結晶の融点 184.4℃、H P L C 純度は 99.9%（254 nm）であった。

粉末 X 線結晶回析パターン 図 3 に示す。

結晶粒度分布 5 μ m 未満 17.1%、5 μ m 以上 10 μ m 未満 22.2%、10 μ m 以上 20 μ m 未満 29.1%、20 μ m 以上 40 μ m 未満 27.0%、40 μ m 以上 4.6%（図 6 に示す。）

平均粒子径 12.9 μ m

顕微鏡写真（400 倍） 図 12 に示す。

平均アスペクト比 4.8

【0043】

実施例 2～3

実施例 2～3 については、40℃ から 20℃ までの冷却時間および 20℃ での保持時間を以下の表 1 のように変更した以外は、実施例 1 と同様に行った。

【0044】

【表 1】

実施例	40℃から 20℃までの冷却時間(括弧内は冷却速度)	20℃での保持時間	結晶粒度分布	平均粒子径(μm)
2	30 分 (40℃/時)	19 時間 30 分	5 μm 未満 31.4% 5 μm 以上 10 μm 未満 30.3% 10 μm 以上 20 μm 未満 25.7% 20 μm 以上 40 μm 未満 12.2% 40 μm 以上 0.3% (図 7 に示す)	7.8
3	1 時間 (20℃/時)	19 時間	5 μm 未満 19.6% 5 μm 以上 10 μm 未満 26.0% 10 μm 以上 20 μm 未満 31.0% 20 μm 以上 40 μm 未満 21.6% 40 μm 以上 1.6% (図 8 に示す)	11.0

【0 0 4 5】

## 実施例 4

参考例 1 に従って合成したシタロプラム臭化水素酸塩 5.0 g をメタノール 15 ml に 50℃ で溶解させ、活性炭 0.5 g を加えて 15 分攪拌した。活性炭を濾去後、イソプロピルアルコール 25 ml を加え、58℃ まで加熱し、結晶を溶解させた。200 rpm で攪拌しながら 43℃ まで冷却した時点でシタロプラム臭化水素酸塩の種結晶 0.1 mg を加えた。41℃ まで 15 分かけて冷却した後、50℃ まで 5 分かけて加熱し、同温度で 80 分間攪拌して結晶の一部(約半分量)を溶解した後、冷却速度がほぼ均等になるように 2.5 時間かけて 50℃ から 20℃ まで冷却した(平均冷却速度: 12℃/時)。冷却した懸濁液を 20℃ で 17.5 時間、200 rpm で攪拌し、析出した結晶を濾別した。結晶を 30 rpm で回転させながら、50℃ (0.67~1.33 kPa) で 3 時間真空乾

燥させた後、70℃（0.4～0.8 kPa）で15時間静置乾燥させた。

得られたシタロプラム臭化水素酸塩の結晶は4.1gであり、この結晶のHPLC純度は99.9%（254nm）、融点184.7℃であった。

粉末X線結晶回折パターン 図4に示す。

結晶粒度分布 5μm未満 9.6%、5μm以上10μm未満 12.3%、  
10μm以上20μm未満 20.9%、20μm以上40μm未満 31.7%、  
40μm以上 25.5%（図9に示す。）

平均粒子径 23.8μm

顕微鏡写真（400倍） 図13に示す。

平均アスペクト比 5.4

【0046】

#### 実施例5

実施例5については、50℃から20℃までの冷却時間および20℃での保持時間を以下の表2のように変更した以外は、実施例4と同様に行った。

【0047】

【表2】

実施例	50℃から20℃までの冷却時間（括弧内は冷却速度）	20℃での保持時間	結晶粒度分布	平均粒子径（μm）
5	30分 （60℃／時）	19時間 30分	5μm未満 15.6% 5μm以上10μm未満 19.3% 10μm以上20μm未満 26.9% 20μm以上40μm未満 31.0% 40μm以上 7.2% （図10に示す）	15.1

【0048】

#### 比較例1

参考例1に従って合成したシタロプラム臭化水素酸塩5.0gをメタノール1

5 m l に 5 0 ° C で溶解させ、活性炭 0 . 5 g を加え、1 5 分攪拌した。活性炭を濾去後、イソプロピルアルコール 2 5 m l を加え、5 8 ° C まで加熱して結晶を溶解させた。4 0 ° C まで 5 分 で冷却した後、さらに 2 0 0 r p m で攪拌しながら 4 0 ° C から 2 0 ° C まで 5 分 で冷却した。2 0 ° C に冷却した時点で、シタロプラム臭化水素酸塩の種結晶 0 . 1 m g を加え、さらに同温度で 2 0 時間攪拌した後、結晶を濾別した。結晶は 5 0 ° C ( 0 . 6 7 ~ 1 . 3 3 k P a ) で 3 時間 3 0 r p m で回転させながら真空乾燥させた後、7 0 ° C ( 0 . 4 ~ 0 . 8 k P a ) で 1 5 時間静置乾燥させた。

得られたシタロプラム臭化水素酸塩の結晶は 4 . 3 g であり、この結晶の H P L C 純度は 9 9 . 9 % ( 2 5 4 n m ) 、融点 1 8 4 . 2 ° C であった。

粉末 X 線結晶回折パターン 図 5 に示す。

結晶粒度分布 5  $\mu$  m 未満 4 1 . 9 % 、 5  $\mu$  m 以上 1 0  $\mu$  m 未満 3 0 . 2 % 、 1 0  $\mu$  m 以上 2 0  $\mu$  m 未満 2 3 . 9 % 、 2 0  $\mu$  m 以上 4 0  $\mu$  m 未満 4 . 0 % 、 4 0  $\mu$  m 以上 0 % ( 図 1 1 に示す。 )

平均粒子径 6 . 3  $\mu$  m

顕微鏡写真 ( 4 0 0 倍 ) 図 1 4 に示す。

【 0 0 4 9 】

【発明の効果】

本発明の方法により、シタロプラム臭化水素酸塩の結晶特性（例えば、結晶の粒度、その分布やアスペクト比など）を簡便に、工業的に調整することができる。また、医薬原体として有利な結晶特性を有するシタロプラム臭化水素酸塩の結晶を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

図 1 は、参考例 1 で得られた化合物の  $^1\text{H}$ -NMR を示す図である。

【図 2】

図 2 は、参考例 1 で得られた化合物の粉末 X 線結晶回折パターンを示す図である。

【図 3】



図 3 は、実施例 1 で得られた化合物の粉末 X 線結晶回析パターンを示す図である。

【図 4】

図 4 は、実施例 4 で得られた化合物の粉末 X 線結晶回析パターンを示す図である。

【図 5】

図 5 は、比較例 1 で得られた化合物の粉末 X 線結晶回析パターンを示す図である。

【図 6】

図 6 は、実施例 1 で得られた化合物の結晶粒度分布を示す図である。

【図 7】

図 7 は、実施例 2 で得られた化合物の結晶粒度分布を示す図である。

【図 8】

図 8 は、実施例 3 で得られた化合物の結晶粒度分布を示す図である。

【図 9】

図 9 は、実施例 4 で得られた化合物の結晶粒度分布を示す図である。

【図 1 0】

図 1 0 は、実施例 5 で得られた化合物の結晶粒度分布を示す図である。

【図 1 1】

図 1 1 は、比較例 1 で得られた化合物の結晶粒度分布を示す図である。

【図 1 2】

図 1 2 は、実施例 1 で得られた化合物の顕微鏡写真（4 0 0 倍）を示す図である。

【図 1 3】

図 1 3 は、実施例 4 で得られた化合物の顕微鏡写真（4 0 0 倍）を示す図である。

【図 1 4】

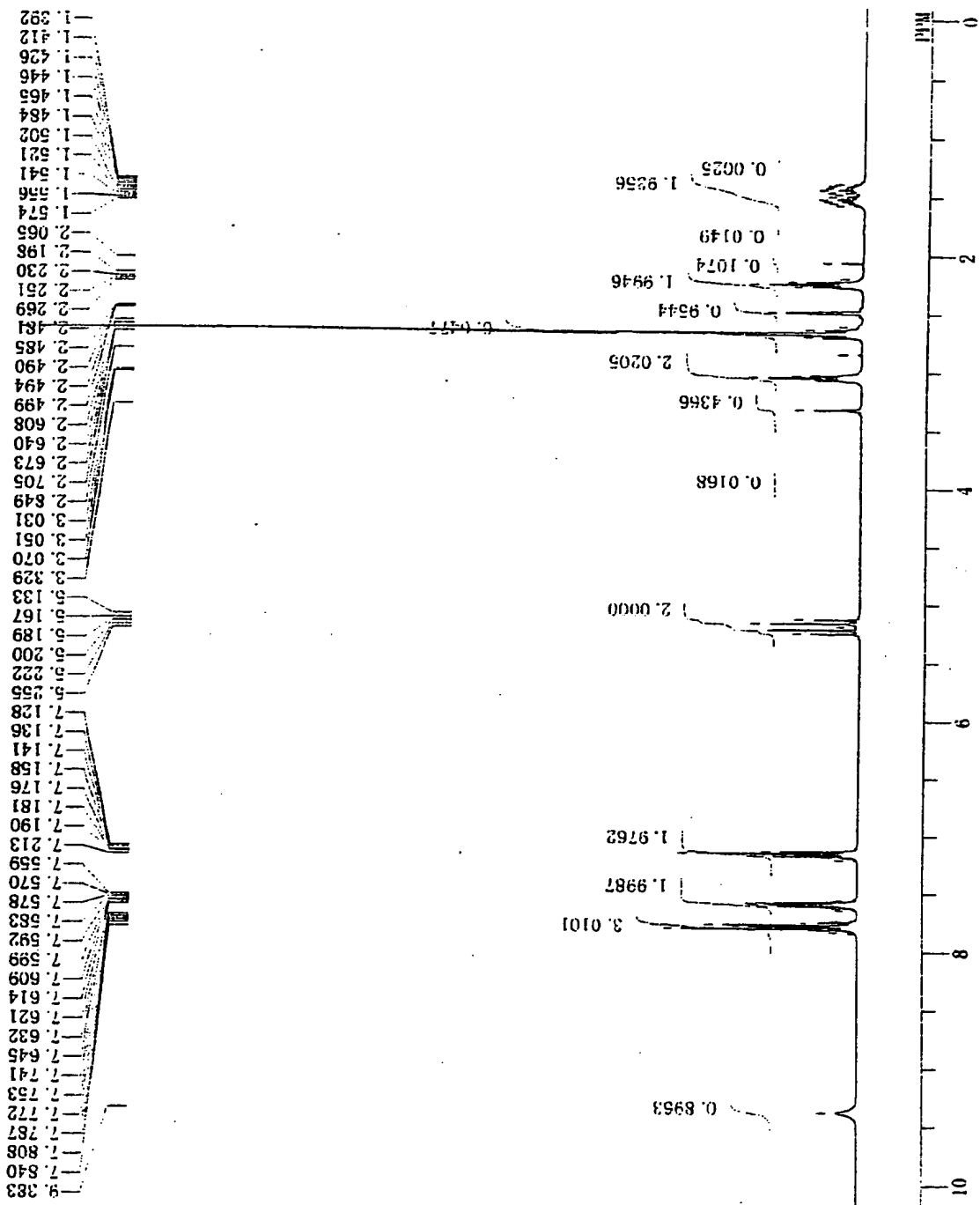
図 1 4 は、比較例 1 で得られた化合物の顕微鏡写真（4 0 0 倍）を示す図である。

【図 1 5】

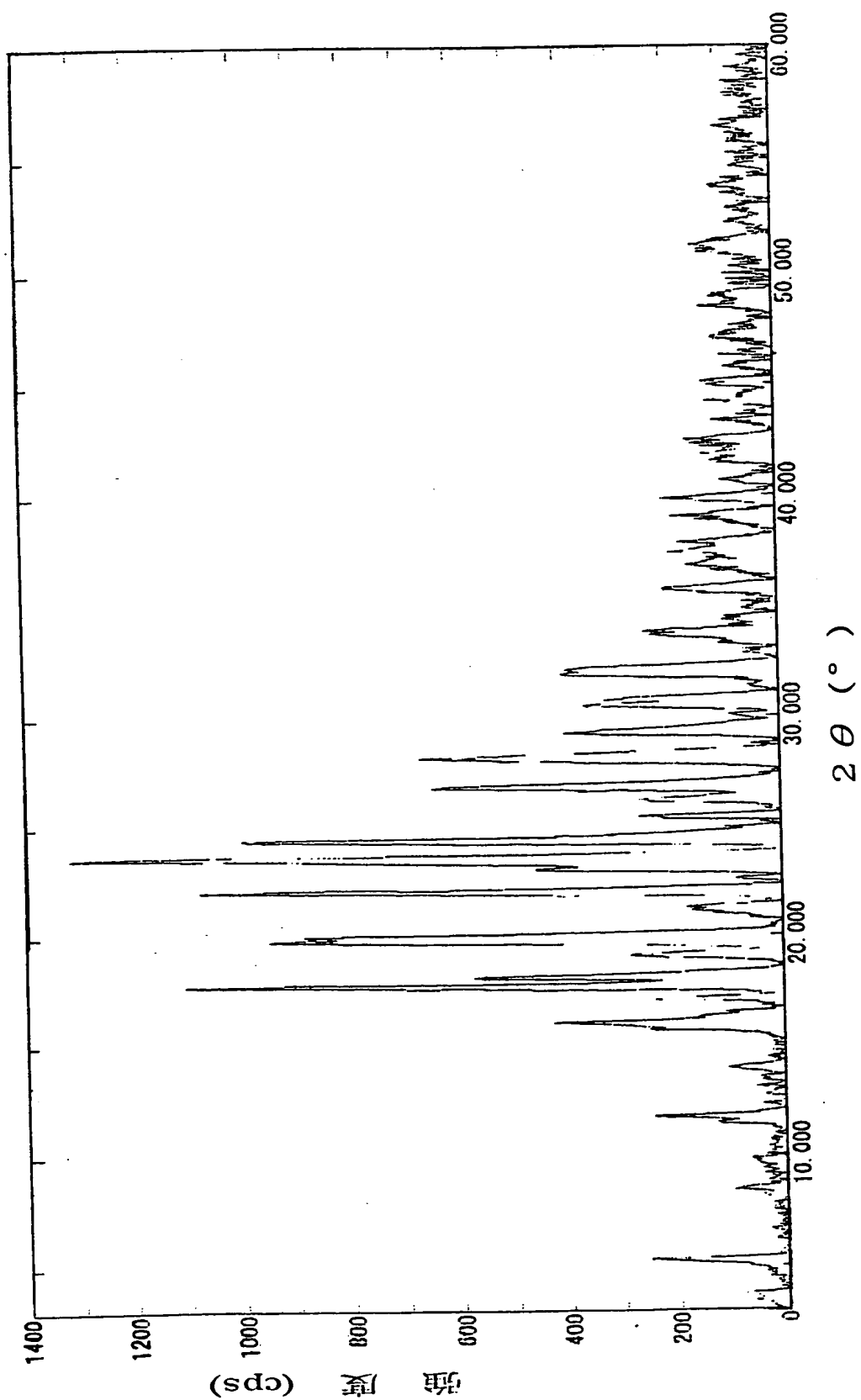
図 1 5 は、1 目盛り 1 0  $\mu$  m の定規の顕微鏡写真（4 0 0 倍）を示す図である

【書類名】 図面

【図 1】

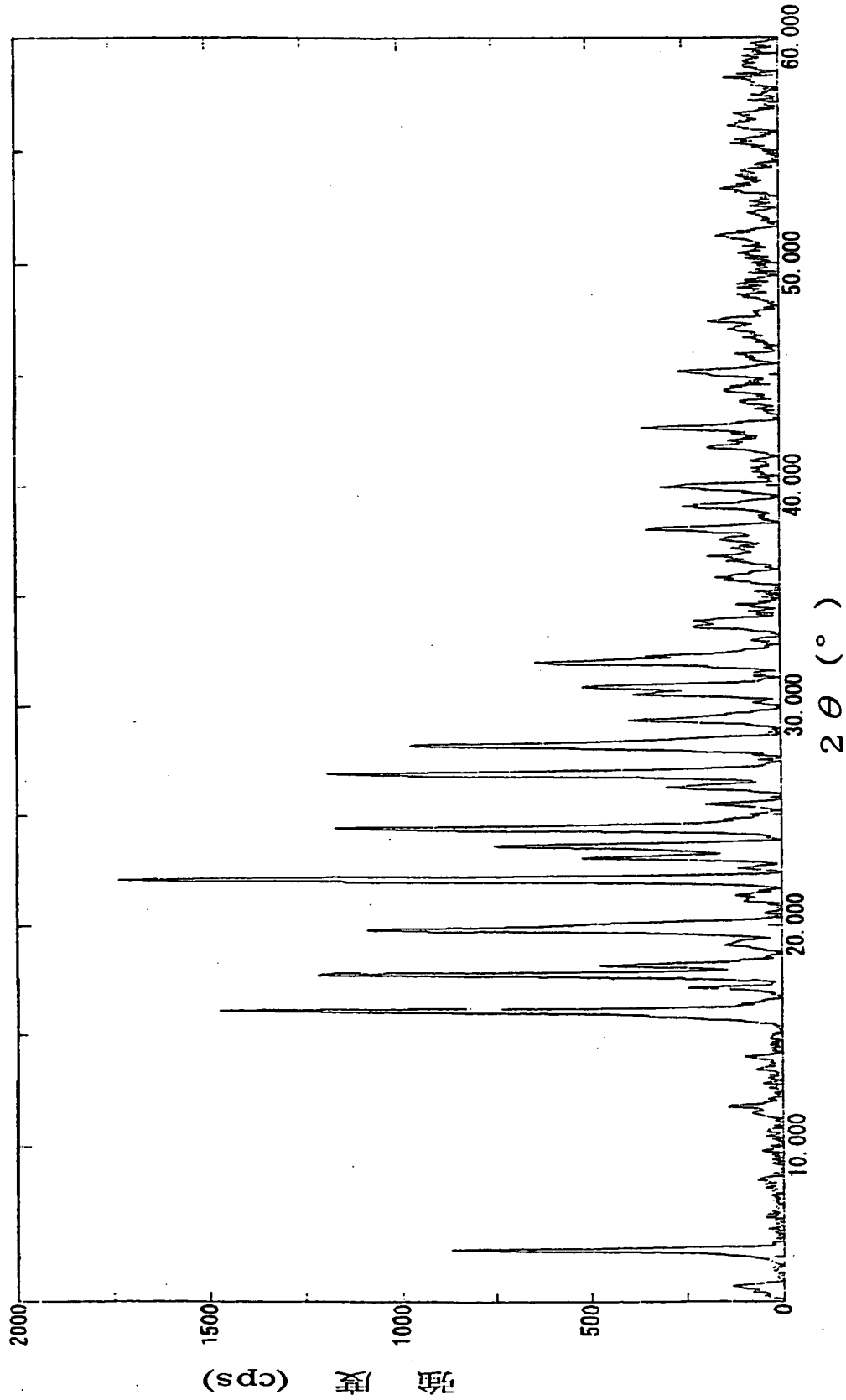


【図 2】



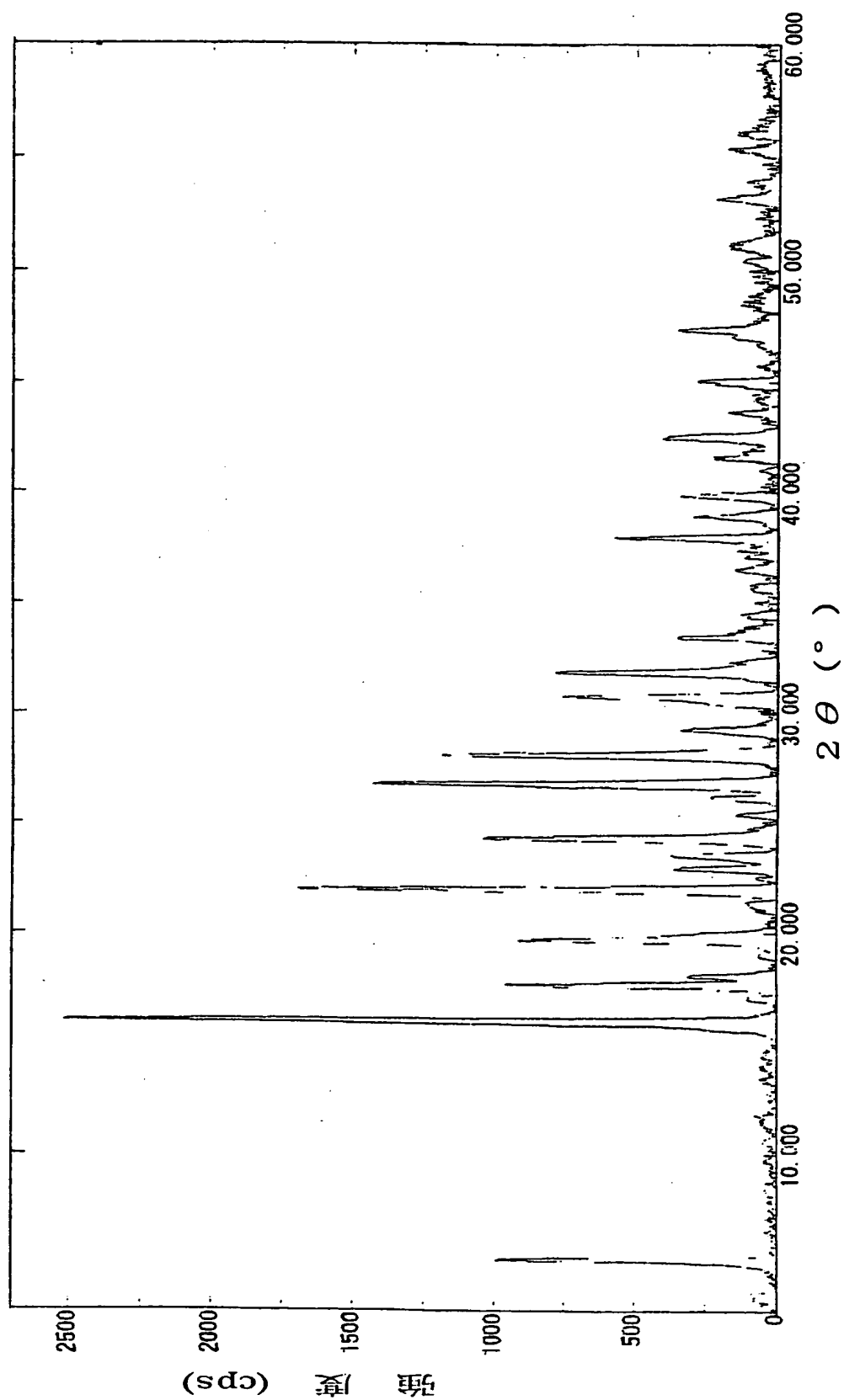
【図 3】

THIS PAGE BLANK (USPTO)



【図 4】

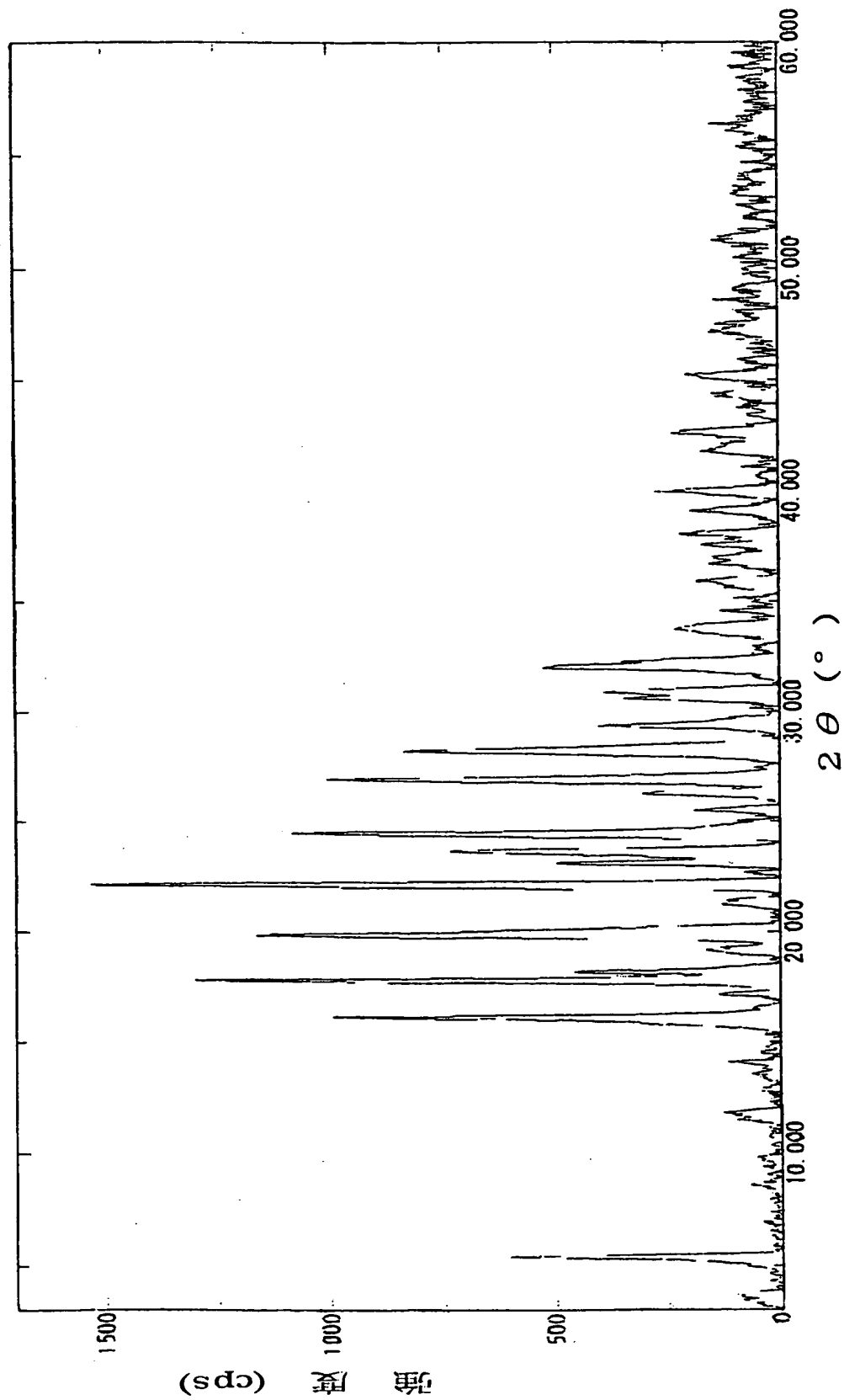
THIS PAGE BLANK (USPTO)



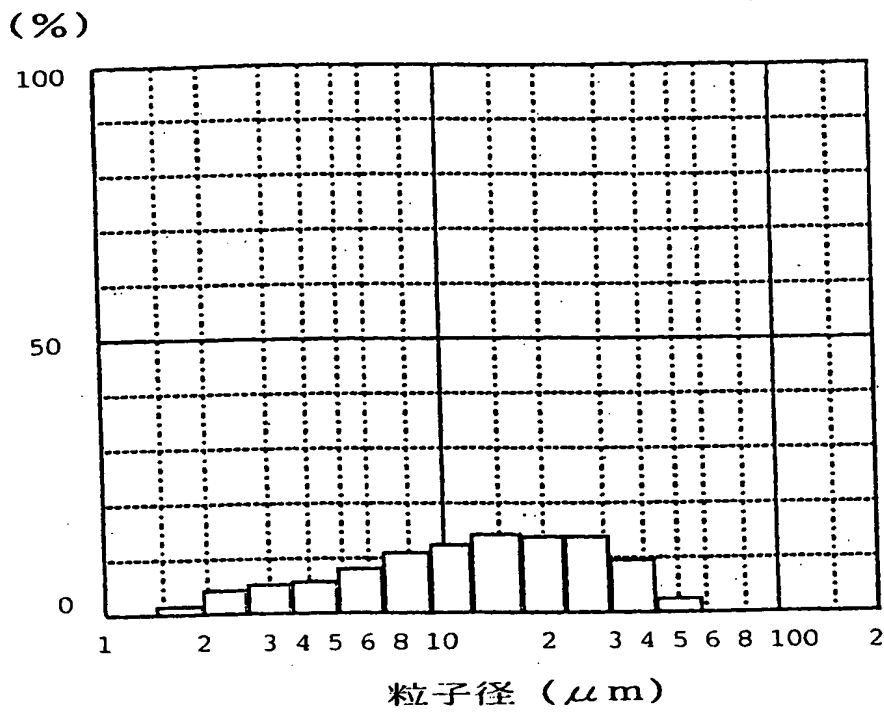


【図 5】

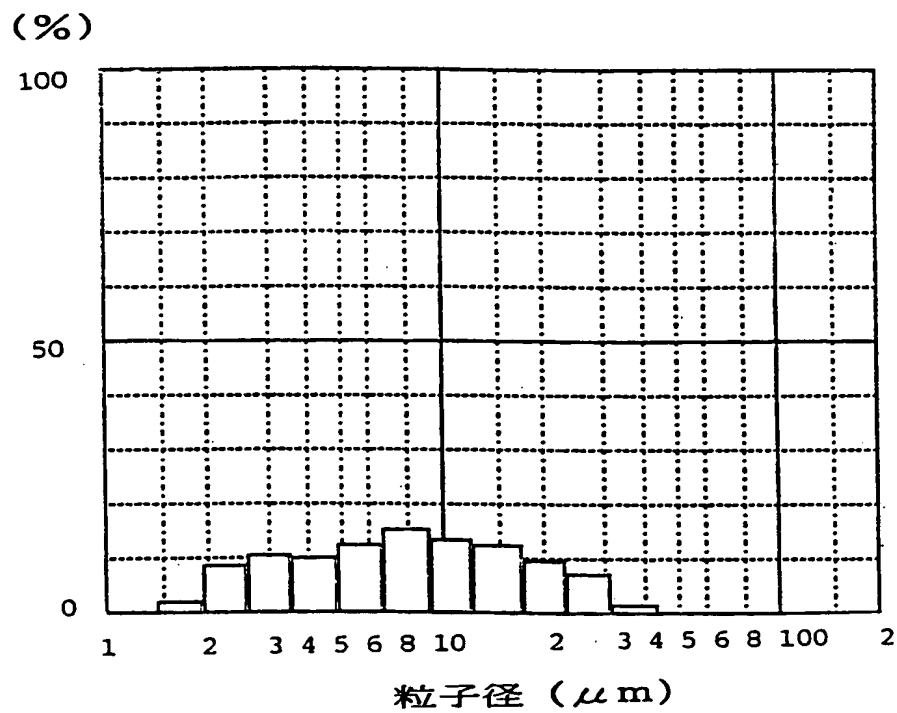
THIS PAGE BLANK (USPTO)



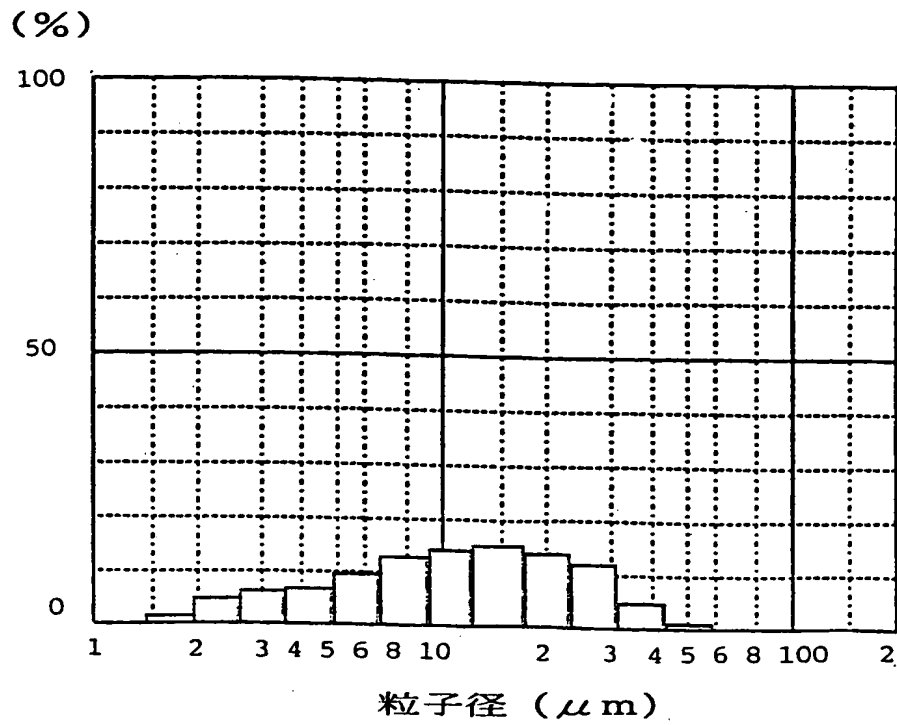
【図6】



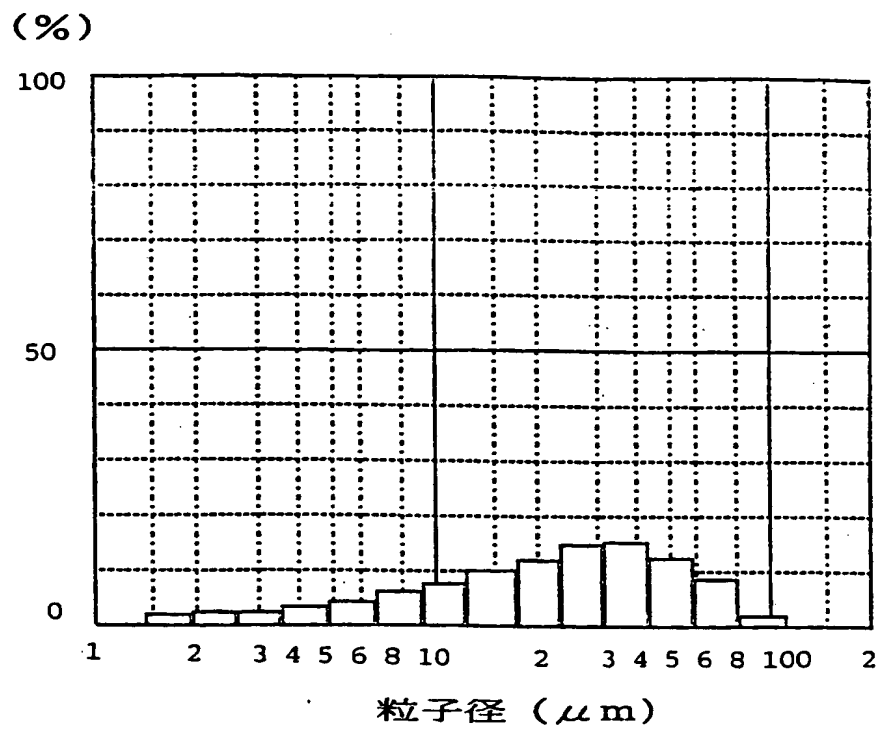
【図7】



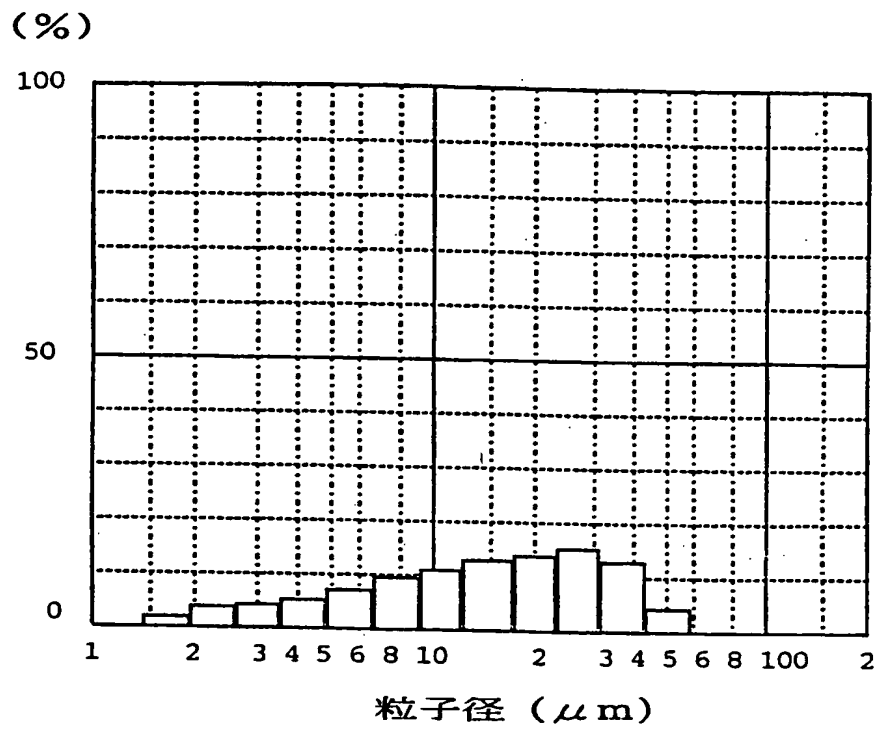
【図 8】



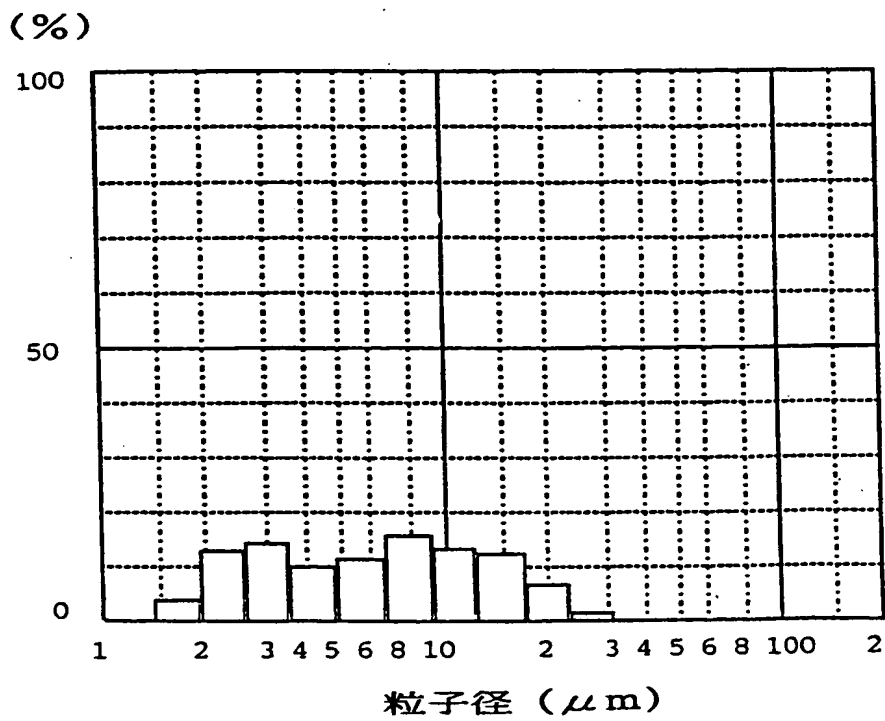
【図9】



【図 10】



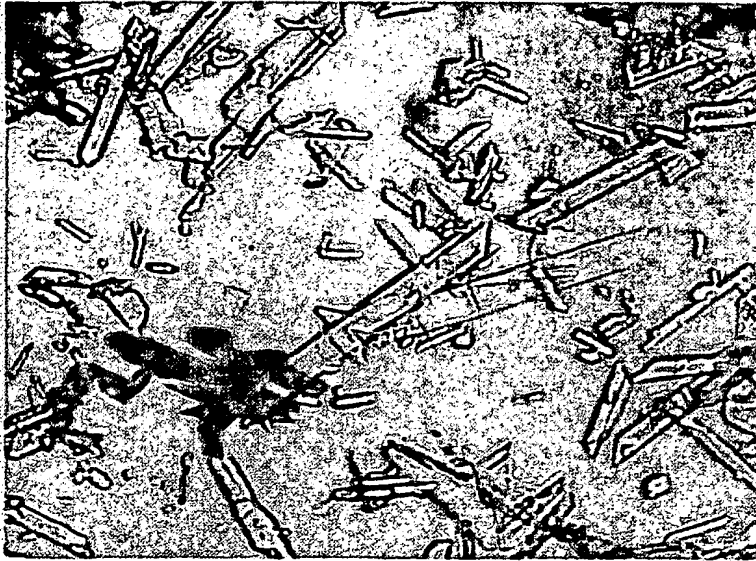
【図11】



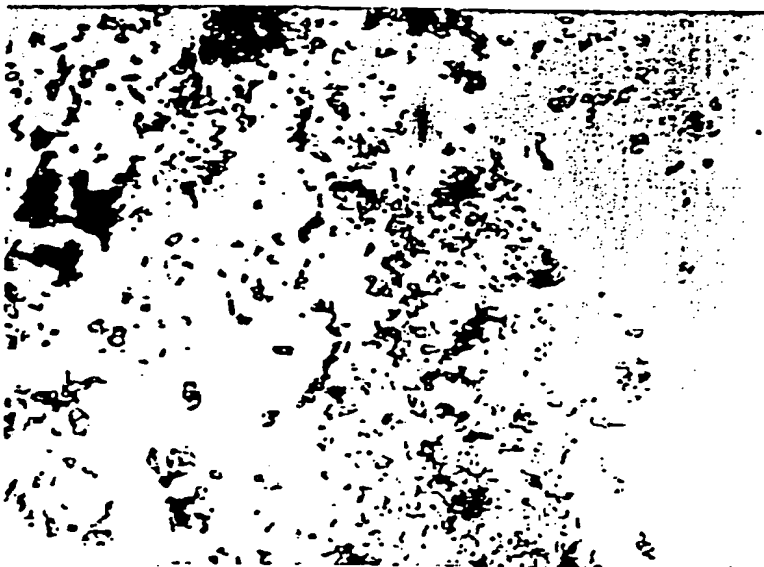
【図12】



【図13】



【図14】





【図 15】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 1) 結晶の粒度、その分布やアスペクト比などの結晶特性を簡便に調整することができる、シタロプラム臭化水素酸塩の工業的な結晶化方法を提供すること、および2) 医薬原体として有用な結晶特性を有するシタロプラム臭化水素酸塩の結晶を提供すること。

【解決手段】 炭素数1～3のアルコール、水およびアセトンからなる群より選ばれる少なくとも1つを含む溶媒に溶解したシタロプラム臭化水素酸塩を、冷却速度を調整しながら結晶化または再結晶化に付す。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [592120519]

1. 変更年月日 1992年 6月 4日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号  
氏 名 住化ファインケム株式会社